UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 4

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA Préparation, de la Conservation et de l'Action Thérapeutique des Sérums de Convalescents

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1950

PAR

Jacques MERCIER

MEMBRES DU JURY.... MM. TAPIE, *Président.*
SOREL
DARDENNE } *Assesseurs.*
LAPORTE
GERAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2

1949

CONTRIBUTION A L'ETUDE
de la Préparation, de la Conservation et de l'Action Thérapeutique des Sérums de Convalescents

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

MM.

Doyen ..... LEFEBVRE
Assesseur ..... BRUSTIER.
Doyens honoraires ..... GORSE-CALVET.

Professeurs honoraires
MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERE GARIPUY

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Pharmacie	CAUJOLLE
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES	Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Clinique obstétricale	GUILHEM	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Physiologie	SOULA	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Matière médicale	VINCENT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES	Chimie biologique	VALDIGUIE
Histoire naturelle	DELAS	Médecine légale et du travail	PLANQUES
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)	Histologie et embryologie	BROUSSY.
		Médecine Sociale	BOUNHOUR
		Thérapeutique	GADRAT,
		Pathologie chirurgicale	GRIMOUD,

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie ..... M. BAISSET, Anatomie ..... COULOUMA

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	POULHES ch. d. f.	Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.),
Histologie	BIMES, ch. des f.	Chimie générale pharmaceutique	BLANC. (Maître de conférence)
Médecine	DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),	Botanique...	Mme DULUCQ-MATHOU, Me de Co
Ophtalmologie	DEODATI.	Odonto-Stomatologie	CADENAT
Physique Médicale	MARQUES.	Neuro-psychiatrie	GAYRAL. ch. d
Obstétrique	PONTONNIER, ch. d. f.		
Pharmacie	COUTURIER.		
Microbiologie	BOUISSET. (Maître de Conférence)		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Parasitologie	LASSERRE
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)	Cryptogamie	Mme DULUC-MATHO
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)	Chimie analytique	BLANC
Chimie minérale	BLANC	Hydrologie et géologie	ASTRE
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX,	Pharmacodynamie	BAISSET.
Législation pharmaceutique	BGUISSET	Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Tuberculose	MOREL	Urologie	LHEZ.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)	Ophtalmologie	DEODATI.
Microbiologie	BOUISSET	Neuro-chirurgie	LAZORTHES,
		Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
		Mycologie	MORQUER

Secrétaire de la Faculté .... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 4

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA Préparation, de la Conservation et de l'Action Thérapeutique des Sérums de Convalescents

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1950

PAR

Jacques MERCIER

MEMBRES DU JURY.... MM. TAPIE, *Président.*
SOREL
DARDENNE } *Assesseurs.*
LAPORTE
GERAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2

1949

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur R. SOREL
Professeur de Clinique médicale infantile et puériculture

Monsieur le Professeur DARDENNE
Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur LAPORTE
Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur GERAUD
Professeur agrégé à la Faculté

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur LIMOUSIN

Professeur d'Anatomie Pathologique et de Médecine Expérimentale
à l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et guidé dans sa réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

La sérothérapie humaine, malgré toutes les nouvelles thérapeutiques actuelles, peut encore, de nos jours, jouer un rôle de premier plan dans le traitement et la prophylaxie des maladies infectieuses et épidémiques.

En lisant la presse médicale de ces dix dernières années, nous constatons que les articles que l'on consacre aux sérums de convalescents sont de plus en plus rares. Si nous avons voulu, dans cette thèse, apporter notre modeste contribution à leur étude c'est que nous avons pu constater que dans certaines maladies infectieuses, la seule sérothérapie humaine permet d'obtenir des résultats encourageants et parfois très spectaculaires.

Dans les premiers chapitres de cette thèse nous exposerons comment nous concevons le choix des donneurs, les différents procédés de prélèvement, de préparation et de conservation des sérums. Nous insisterons sur cette conservation par congélation au frigorifique, préconisée et appliquée par le Dr Limousin au laboratoire de Médecine expérimentale de l'Eco-

le de Médecine de Clermont-Ferrand, conservation qui permet ainsi au sérum de garder intacte toute son efficacité pendant de nombreux mois, voire même plusieurs années, comme nous le montrerons dans les observations que nous présentons dans le dernier chapitre de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES SERUMS DE CONVALESCENTS

Vers la fin du siècle dernier, alors que la sérothérapie antitétanique et antidiphtérique prend son essor, il vient à l'idée de quelques novateurs d'utiliser, par similitude, les sérums humains d'anciens malades guéris, dans le traitement des maladies infectieuses. A leurs débuts ces essais sont bien timides et ne semblent pas donner des résultats très probants. Mais continués avec persévérance ils vont permettre, par la suite, d'instituer non seulement toute une thérapeutique curative mais encore une prophylaxie active dans la lutte contre les épidémies et les maladies infectieuses.

— Dès 1892, Neisser à Kœnisberg, suivi par Bozzolo et Silva en Italie, injecte le sérum de malades guéris de pneumonie.

— En 1894, à la suite d'une épidémie de typhus exanthématique en Algérie, Legrain utilise le sérum d'anciens malades.

— En 1895, Auché de Bordeaux préconise l'emploi de sérum de convalescent pour le traitement de la variole et obtient plusieurs guérisons.

— Vers 1900, la Fièvre Jaune sévit aux Antilles et en Amérique du Sud, et c'est Marchoux qui

tente, au cours d'une mission à Cuba (1901-1903) d'utiliser la sérothérapie humaine.

Mais dans ces premières années, malgré l'extension de leur emploi dans le traitement de la Rougeole, de la fièvre typhoïde, de la Scarlatine, malgré les succès obtenus par Roger en 1895 dans la thérapeutique de cette dernière maladie, les sérums de convalescents n'obtiennent pas les résultats escomptés et ne sont pas suivis par la majorité du corps médical.

Il nous faut attendre une quinzaine d'années pour franchir le tournant décisif de l'histoire des sérums de convalescents, avec les remarquables travaux de Netter et de Levaditi dans la thérapeutique de la Poliomyélite. A partir de cette date la spécificité de chaque sérum est nettement établie, observée, dosée et c'est maintenant l'historique de la Sérothérapie humaine pour chacune des principales maladies infectieuses et épidémiques que nous allons entreprendre.

POLIOMYELITE

En 1910, Levaditi et Landsteiner démontrent que le sérum d'un singe, ayant survécu à une inoculation de virus de la poliomyélite épidémique, possède un pouvoir neutralisant sur le virus. Netter et Levaditi prouvent ensuite que le sérum d'un malade, atteint auparavant de poliomyélite aiguë, possède le même pouvoir. Les travaux de Flexner et Lewis confirment ces données, en empêchant l'évolution de la poliomyélite chez le singe par injection de sérum immunisant. Dès 1911, Netter applique en thérapeutique humaine ce pouvoir anti-virus, il est suivi par de nombreux auteurs parmi lesquels on peut citer :

Touraine, Gendron, Salanier, Zingher, Amos et Chesney, etc.

En 1924, Kling et Levaditi signalent qu'à côté du sérum de convalescent de poliomyélite, le sérum

de certains sujets, non malades, possède le même pouvoir anti-virus. Ce sont des sujets qui, tout en n'ayant jamais présenté, en aucun moment, des signes cliniques apparents de la maladie, ont habité des villes ou des agglomérations où ont sévi, à diverses reprises, des épidémies de paralysie infantile.

En 1930, Aycock et Kramer démontrent à nouveau ce fait : sur 42 sujets âgés de plus de 15 ans, habitant des agglomérations souvent contaminées, 37 soit 88 %, possèdent un sérum neutralisant aussi actif que celui des anciens malades. Il s'agit là, sans doute, de sujets ayant subi une atteinte larvée de la maladie, ou encore immunisés par contact, ce que Joannon appelle « sérum de vétéran » ou « sérum contact ».

ROUGEOLE

Dès 1896, Weisselbecker, en Allemagne, fait de bien timides essais, mais il faut attendre 1916 pour que Nicole et Conseil, lors d'une petite épidémie à Tunis, posent les bases de la Séro-prophylaxie anti-morbilleuse.

En 1918, les Américains Richardson et Connor publient d'intéressantes observations à ce sujet.

C'est l'Allemand Dejkwitz qui a le mérite, en 1919, d'étudier la question de façon scientifique et de fixer rationnellement, à la manière germanique, une théorie prophylactique. Cette théorie, un peu rigoureuse et rigide, sera très utile cependant pour les nombreux observateurs qui la suivent tels :

Schilling, Bleckmann, Mlle Geismar en Allemagne, Maggiore en Italie. De nombreuses statistiques sont alors publiées et incitent, en 1923, le Professeur Debré et son élève Joannon à mettre au point, dans notre pays, la séroprophylaxie anti-morbilleuse. La même année Brun, Robina, Bonnet, Pierre Sée, De Jong, Etienne Bernard, Gastinel, publient une longue

série d'observations en vue du perfectionnement de ce problème.

Dans sa thèse, publiée en 1924, Joannon fait une étude complète de la séroprophylaxie anti-morbilleuse et en précise son emploi. Dès lors les rapports, tant Français qu'Américains et étrangers affluent; parmi les principaux citons ceux de : Lereboullet, Léon Bernard, des Américains Weavers et Crocks, de l'Italien Léorat.

En 1926, Debré et Joannon signalent la possibilité d'utiliser le sérum, au besoin le sang entier, d'adultes ayant eu autrefois la Rougeole.

Dans les années suivantes Debré, Bonnet, Broca, Cros-Décam, étudient les relations de la séro-atténuation et de l'immunité vis-à-vis de la Rougeole.

En 1931, les Allemands Heymann, Knœpfmacher, Stross viennent corroborer les observations de leurs prédécesseurs.

OREILLONS

Les premières recherches sur la prévention ourlienne sont entreprises par Debré et Joannon qui, en 1923, publient les premiers résultats encourageants de leurs essais. Ceux-ci sont confirmés par Teissier et Cambassédès, à l'occasion d'une épidémie d'oreillons survenue dans un orphelinat.

Zoeller et Izard, puis Teissier, tentent, par la suite, mais sans succès, d'utiliser le sérum de convalescent dans le traitement de l'orchite ourlienne, par injection de sérum dans la vaginale. Par contre, la séro-prévention de cette redoutable complication, grâce aux travaux de Teissier d'une part, de Lavergne et Florentin d'autre part, permet d'abaisser considérablement la proportion des orchites.

Teissier et ses collaborateurs obtiennent également de beaux succès par sérothérapie, dans des cas graves de méningo encéphalite ourlienne.

SCARLATINE

Nous avons déjà vu, au début de cet historique, les succès obtenus, dès 1895, par Roger, avec le sérum de convalescent de scarlatine. A cette époque également Blumenthal, Scholtz, Weisbecker et Rumpell utilisent cette thérapeutique, mais l'emploi de doses trop faibles de sérum leur fera abandonner cette méthode.

Vers 1914 Reiss reprend l'étude de la Sérothérapie de la scarlatine et préconise l'emploi de doses massives de sérum. Il est suivi par de nombreux auteurs allemands tels : Robert Kock, Herz, Zingher, Schulz.

Mais c'est dans les pays anglo-saxons où la Scarlatine revêt une particulière gravité que les résultats les plus encourageants sont obtenus. Kling et Wildfeld emploient avec succès la sérothérapie dans 237 cas de scarlatine maligne en Suède. Weawer, aux Etats-Unis, traite ainsi plus de 50 scarlatineux graves en 1921.

En France, de son côté, Debré, en collaboration avec Joannon, Bonnet et Lamy étudie la réaction de Dick et le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton.

Lamy, grâce à une technique appropriée utilisant les réactions cutanées à la toxine de Dick, détermine la valeur, en unités antitoxiques, de chaque sérum de scarlatineux, ce qui permet une judicieuse utilisation prophylactique des sérums et de diminuer, dans une très large mesure, la malignité de la scarlatine.

COQUELUCHE

En 1920, Pfaundler emploie le sérum de coquelucheux à titre curatif. Debré, Joannon et Mlle Benoist, en 1923, l'utilisent à titre préventif.

La même année Gillot, Mlle Athias et Zérothie réalisent la prophylaxie de la coqueluche avec le sang d'anciens malades guéris.

Depuis 1939 la sérothérapie humaine anticoquelucheuse prend un nouvel aspect grâce aux travaux des auteurs américains: Cohn, J. Lapin, Broux, H. M. Felton.

Ceux-ci préconisent l'emploi du sérum de sujets sains qui ont été au préalable immunisés contre la coqueluche.

En France, ce sérum de sujets hyper-immunisés tend actuellement à remplacer le sérum de convalescents pour le traitement préventif et curatif d'urgence de la coqueluche chez le nourrisson, en attendant que la vaccination anti-coquelucheuse se généralise dans notre pays comme elle vient de le faire aux Etats-Unis pendant ces dernières années.

CHAPITRE II

LE CHOIX DES DONNEURS DE SANG EN VUE DE LA PREPARATION DE LEUR SERUM

I. — L'état de santé du donneur

Tout donneur de sang doit jouir d'une bonne santé habituelle en dehors de l'épisode infectieux qui motive le prélèvement sanguin. Il faut donc éliminer, par un examen clinique complet, toute maladie infectieuse susceptible d'être transmise au receveur, en particulier : la tuberculose, le paludisme, la syphilis et, question récente, l'hépatite infectieuse.

— L'histoire des antécédents héréditaires et personnels, un bilan complet de l'état général suivi au besoin d'un examen radioscopique doivent permettre d'éliminer la tuberculose. Il ne faut pas oublier cependant le risque d'une tuberculose évoluant à la suite de la maladie infectieuse, ce qui pose alors certaines réserves quant à l'utilisation ultérieure du sérum. En pareil cas l'étiquetage de chaque ampoule, déposée au frigorifique, à condition qu'on ne l'utilise pas immédiatement, doit permettre son élimination

— Le paludisme du donneur est également une contre-indication. La question se pose surtout lorsque

l'on fait appel à des soldats convalescents qui sont les gros fournisseurs de sérum dans les Hôpitaux Militaires—. Généralement le paludéen connaît sa maladie et en informe son médecin, ce qui facilite le problème. Il faut surtout éliminer les jeunes recrues qui, ayant servi en pays impaludés (tels l'Afrique du Nord, l'Indochine) et n'ayant jamais présenté d'accès palustres, peuvent néanmoins être atteints de paludisme inapparent, bien qu'ils aient été soumis auparavant à la quinisation préventive. Il sera alors prudent, en cas de doute, de pratiquer une réaction de Henry.

— La syphilis sera d'abord dépistée par un examen clinique minutieux du donneur, un interrogatoire approfondi sur son passé vénérien, et par l'étude obligatoire des réactions sérologiques de son sang. On pourra alors demander au laboratoire de pratiquer, pour plus de sécurité, deux réactions de floculation (un « Kahn » Standard et un « Meinicke » qui sont à notre avis les plus sensibles) et une réaction d'hémélyse (un « Hecht Ronchèse » par exemple). En effet, la possibilité d'inoculer une syphilis décapitée au receveur, doit toujours rester présente à l'esprit du praticien qui se souviendra de l'exemple de la syphilis vaccinale, gros écueil, autrefois, de la vaccination antivariolique de bras à bras. Pour Debré, le fait de conserver un certain temps en glacière le sérum de convalescent permet d'écarter formellement la crainte d'inoculer la syphilis, dans le cas où une réaction de Wassermann fournirait un renseignement erroné. Milian estime que le tréponème est un micro organisme trop fragile pour résister à toutes les épreuves de coagulation du sang, et de rétraction du caillot pour l'exudation du sérum.

En résumé, pour avoir le plus de chances possibles d'éviter une inoculation accidentelle de la syphilis, il convient :

1°) de rejeter, d'une façon absolue, tout don-

neur syphilique ou que la clinique suspecte seulement de syphilis.

2°) d'envoyer systématiquement au laboratoire un échantillon du sang, que l'on vient de prélever, en vue d'y pratiquer les réactions sérologiques.

La prise de sang une fois effectuée, il faut surveiller le donneur pendant plusieurs jours, deux semaines au besoin, car celui-ci peut être en incubation d'une autre maladie infectieuse (grippe, scarlatine, oreillons, fièvre typhoïde). Ce fait n'est pas rare dans nos services hospitaliers où l'isolement de chaque infectieux n'est pas absolu, surtout en médecine infantile.

Debré cite le cas de deux convalescents de rougeole chez qui une scarlatine se déclara le lendemain du prélèvement. Il faut alors éliminer le sérum recueilli dans de pareils cas.

— L'hépatite d'inoculation fut décrite pour la première fois par Findlay et Mac Callum en 1937 à la suite d'une vaccination contre la fièvre jaune. Lorsque les Etats-Unis entrèrent en guerre, la vaccination anti-amarille d'armées entières vit une forte éclosion d'hépatites d'inoculation : 28.000 cas dont 60 mortels pour la seule année 1942. Tous ces cas étaient dus à l'emploi de sérum humain dans lequel on mettait en suspension le virus de la fièvre jaune. (Du jour où l'on parvint à mettre au point un vaccin anti-amarille en suspension dans l'eau distillée, tous les cas de jaunisse disparurent).

Des ictères de même type furent observés après injection de sérum de convalescent : de rougeole, par Ropert en 1939; d'oreillons, par Chesney et Mac Farlan; de coqueluche par Beeson.

La question des hépatites d'origine sérique prit une importance encore plus grande lorsqu'apparurent, de plus en plus fréquents, les ictères après transfusion et injections intra-veineuses de plasma, si cou-

ramment utilisées pour la réanimation des grands blessés et le traitement des brûlés. Or, nous remarquons que la préparation industrielle du plasma exige le mélange d'échantillons de sources différentes; qu'un seul des donneurs soit infecté et la maladie sera cependant très largement diffusée!

Cette hépatite d'inoculation revêt la même allure clinique que l'hépatite infectieuse spontanée, avec cependant une plus grande proportion de formes graves, avec une incubation très prolongée de 60 à 150 jours (expérimentalement la reproduction de la maladie sur des soldats volontaires aux Etats-Unis, par injection parentérale de sérum de malades, demande une incubation de 2 à 4 mois). Il est facile de concevoir qu'un laps de temps si long ne favorisera pas la prise d'observations chez des malades ayant reçu du sérum de convalescent 4 mois auparavant, ceux-ci attribuant leur jaunisse à une autre cause.

Comment éviter de propager ainsi cette hépatite d'inoculation?

— En ne mélangeant pas les sérums de convalescents au cours de leur préparation.

— En stérilisant, à la chaleur sèche de 160° et pendant une heure, les aiguilles qui servent aux ponctions veineuses. (Le virus de l'hépatite d'inoculation apparaissant comme particulièrement résistant à la chaleur).

Tout récemment l'irradiation ultra-violette semble avoir donné de bons résultats dans la préparation du plasma. Traité par la méthode de Blanchard et Stokes, le sérum paraît être débarrassé du virus sans que soit changé le spectre électrophorétique ni modifiées les protéïnes plasmatiques.

Pourra-t-on appliquer un jour une telle méthode aux sérums de convalescents sans détruire les anticorps qu'ils contiennent, anticorps dont le substratum chimique est précisément une protéïne? Seule une

longue et patiente expérience pourra résoudre ce problème.

Si nous avons insisté sur toutes ces précautions vis-à-vis du bon état de santé du convalescent, c'est qu'il serait désastreux, en voulant soigner un malade ou même le prévenir d'une maladie infectieuse en incubation, de lui en inoculer une autre encore plus grave.

II. — RECRUTEMENT DES DONNEURS

L'adulte est évidemment le plus grand fournisseur de sérum alors que l'enfant est un donneur de trop faible capacité et chez qui il n'est pas toujours facile de pratiquer la ponction veineuse. En dessous de l'âge de 10 ans on ne peut demander à un enfant de prendre rang de donneur.

C'est dans les milieux hospitaliers que l'on a le plus de chances de trouver des convalescents qui acceptent de donner leur sang. Il faut d'abord obtenir le consentement du donneur, lui faire comprendre que la soustraction sanguine, loin de provoquer une anémie, stimulera au contraire ses fonctions hématopoïetiques, et ensuite obtenir la gratuité de l'acte en lui exposant le côté philantropique de son geste.

Dans les hôpitaux militaires où l'on a affaire, le plus souvent, à la bonne volonté évidente des convalescents (qui pensent toujours à une permission possible), les donneurs, qui sont tous volontaires et non contraints, peuvent fournir un grand apport de sang. De plus on s'adresse, dans ces milieux militaires, à des sujets jeunes, sains et vigoureux et, qui plus est, au passé vénérien connu.

Le malade, qui a déjà reçu du sérum de convalescent, contracte une dette morale qu'il ne pourra acquitter que par la restitution en nature, le sérum n'étant injecté qu'à titre de prêt. Il est du devoir des

familles, dont les enfants ont été ainsi protégés, de consentir à ce que ceux-ci entretiennent les stocks de sérum de convalescents par leur apport personnel. Mais bien souvent, chez les enfants, la ponction veineuse n'est pas toujours facile, la vue du sang effraye les parents. Ceux-ci s'affolent, s'imaginant qu'on va « saigner à blanc » leurs progénitures, et arrêtent souvent une ponction qui s'annonçait dans de bonnes conditions. C'est ainsi que l'on prélève de trop faibles quantités de sang pour rembourser le sérum fourni et pour pouvoir pratiquer les examens sérologiques de sécurité. Pour entretenir les stocks de sérum, le chef de centre doit pouvoir agir avec beaucoup de tact et d'autorité et ne fournir les ampoules qu'à bon escient. Il convient, pour le dépistage des donneurs, qu'une entente parfaite et rapide règne entre les différents chefs de service des maladies infectieuses d'un même hôpital ou de plusieurs hôpitaux d'une même région, les médecins praticiens en ville et en campagne et le chef de centre de sérum de convalescent.

De plus l'utilisation de sérum de convalescent doit être justifiée par le seul chef de service responsable, sur ordonnance signée de sa main avec toutes les indications utiles sur le malade; indications qui permettront, lorsque celui-ci rentrera en convalescence, de récupérer le sérum fourni et même au besoin d'augmenter les stocks.

III. — QUANTITE DE SANG FOURNIE PAR CHAQUE DONNEUR

La capacité que chaque donneur a de fournir son sang n'est pas uniforme mais variable selon chaque sujet. Il est des donneurs qui supportent très facilement une saignée de 500 ccs et d'autres très mal un prélèvement de 50 ccs. Il y a donc de bons et de

mauvais donneurs; la femme semble être, à ce point de vue, plus vulnérable que l'homme. Chez ce dernier, un individu maigre mais de grande stature, paraît être supérieur à un obèse de petite taille. Dans la majorité des cas on constate une augmentation de poids après la soustraction sanguine, mais il faut surtout tenir compte de la tolérance individuelle à la saignée. Il existe une limite au delà de laquelle l'intervention peut présenter des inconvénients. Cette limite est indiquée par l'apparition de malaises : sensation de défaillance, sueurs froides, petitesse du pouls, chute de la tension artérielle, bref un état lipothymique qui pourra persister quelques heures.

Pour le Docteur Stillmunkès, la mesure de la vitesse de sédimentation globulaire du sang du donneur reste normale c'est-à-dire au voisinage de 5 à 7 %, par la méthode du tube incliné) tant que cette limite n'est pas atteinte. Une fois celle-ci dépassée, si l'on continue le prélèvement, elle augmente tant que les malaises persistent. Elle ne redeviendra normale que quelques heures après le rétablissement du donneur.

Il ne faut donc pas réglementer la quantité de sang à fournir par chaque individu d'après des lois immuables, mais au contraire, adapter celle-ci aux réactions personnelles du donneur. Il sera facile d'étudier ces réactions par la prise du pouls, la surveillance de l'état général et de s'aider, au besoin, du test de sédimentation proposé par le Docteur Stillmunkès.

La saignée ne doit causer aucun préjudice, ne faire courir aucun risque, si minime fut-il, à celui qui a accepté de donner généreusement son sang. A notre avis, pour bien tenir cette ligne de conduite, nous préférons, lorsque le donneur a une capacité excellente, prélever des quantités moyennes de sang, soit de 150 à 300 ccs qui après exsudation nous fourniront de 50 à 125 ccs de sérum. Mieux vaut répéter, si cela est possible, la prise de sang quelques jours plus tard

(surtout dans le cas de poliomyélite) que de faire une prise de sang abondante et unique de 500 ccs, comme certains le préconisent.

IV. — A QUEL MOMENT FAUT-IL FAIRE LE PRELEVEMENT

Nous verrons en détail, en étudiant l'action particulière du sérum pour chacune des maladies infectieuses, le meilleur moment de la convalescence pour faire le prélèvement.

Indiquons cependant ici, d'une façon générale, ces quelques données quant aux meilleures périodes où il faut faire le prélèvement, à savoir :

— Entre le 5ème et le 9ème jour de la défervescence pour la rougeole.

— Du 30ème au 40ème jour de la convalescence de la scarlatine.

— A partir du 20ème jour après l'apparition de la parotidite ourlienne.

— Vers la 4ème semaine de la maladie pour la coqueluche.

— Chez tous les anciens malades atteints de poliomyélite, un mois après le début de leur paralysie.

Il faut noter également l'importance, pour l'obtention d'un sérum absolument pur, de l'heure du prélèvement. La digestion peut favoriser le passage de germes microbiens dans le sang, par l'intermédiaire de graisses émulsionnées. La présence de ces mêmes graisses trouble le sérum et nuit à sa limpidité. Le prélèvement doit donc, pour ces raisons mêmes, être effectué sur un sujet à jeun depuis la veille, après le repas du soir; le moment favorable se situant dans l'heure qui précède le repas de midi qui sera, pour la circonstance, un peu plus copieux.

CHAPITRE III

LA PREPARATION DES SERUMS DE CONVALESCENTS

I. — Les instruments nécessaires au prélèvement du sang

L'instrumentation nécessaire pour recueillir aseptiquement le sang sera différente suivant les conditions dans lesquelles on sera amené à faire ce prélèvement. En effet, si certains donneurs peuvent fournir des quantités importantes dépassant parfois 300 ccs, on devra se contenter chez d'autres (et ceux-là ne sont pas les moins nombreux) d'un volume plus modeste variant souvent entre 50 et 100 ccs.

De plus, il convient d'utiliser un matériel facilement stérilisable, d'un transport aisé et dont l'emploi nécessite le moins d'opérations de manutention possibles. Toutes ces opérations doivent s'effectuer en vase clos, à l'abri des souillures de l'air extérieur.

Plusieurs types d'appareils ont été proposés. Celui imaginé par Bonnet pour les prélèvements de moyenne abondance, nous semble être le plus apte aux conditions requises d'aseptie et de manutention facile.

— Cet appareil se compose d'un bouchon en caoutchouc percé de deux orifices : l'un laissant pas-

ser le trocart à ponction veineuse, l'autre muni d'un petit tube métallique pour la chasse d'air. Ce bouchon est enchassé sur un tube de verre assez large, destiné à recueillir directement le sang par l'intermédiaire du trocart; l'air contenu dans ce tube étant chassé vers l'extérieur par le petit tube métallique au fur et à mesure de l'arrivée du sang.

Trocart à ponction et tube de chasse d'air sont protégés par un petit tube de verre renversé, bouché au coton. Tout ce matériel, ainsi monté, est stérilisé à l'autoclave. Au moment de l'emploi, seulement, on découvrira trocart et tube de chasse. La capacité du tube destiné à recueillir le sang peut varier de 50 à 100 ccs; c'est dans ce tube lui-même que se fera la coagulation puis la rétraction du caillot et l'exsudation du sérum.

— Si l'on veut faire des prises de sang plus importantes, supérieures à 100 ccs, il est nécessaire de modifier cet appareil, car il n'est pas facile de manipuler, le long du bras du donneur, une aiguille emmanchée sur un récipient d'une contenance de plus de 100 ccs! On utilisera alors, comme flacon récepteur de sang, un grand flacon d'Erlenmeyer de 500 ccs avec une petite tubulure latérale supérieure. Cette tubulure sera bouchée par un tampon de coton laissant passer un petit tube métallique pour la chasse d'air. Le goulot à large encolure de l'Erlenmeyer est également fermé par un tampon de coton que traverse un tube en caoutchouc de 50 cm. de long environ. A l'autre extrémité de ce tube sera monté le trocart à ponction, du type aiguille de Vernes, d'un calibre de 12 à 15 mm. (ce gros calibre évitera la coagulation à l'intérieur de l'aiguille et facilitera le débit sanguin). Le trocart à ponction sera protégé jusqu'au moment de son utilisation, par un petit tube en verre bouché au coton. Ainsi monté, cet appareil sera stérilisé à la chaleur humide d'un autoclave (des températures supérieures, comme celles obtenues par un stérilisateur

à sec, type Poupinel, causeraient de gros désastres au tube en caoutchouc et de plus il a été constaté que le caillot se rétracte mieux dans la verrerie stérilisée à la vapeur que dans celle stérilisée à sec).

— Bien souvent, comme le cas se présente en pratique courante dans nos différents services hospitaliers, surtout dans ceux de médecine infantile, le prélèvement sera de faible abondance, de 30 à 60 ccs. Il convient d'utiliser alors un matériel plus simple, moins encombrant et aussi moins impressionnant. La façon la plus aisée consistera à prélever directement le sang dans un tube de centrifugeuse, tube droit en verre épais d'une capacité de 30 ccs. C'est dans ce tube, fermé par une capsule à vis dès qu'il sera rempli aux 4/5, que se formera le caillot puis l'exsudation du sérum. Le sérum, une fois prélevé à la pipette à boule comme nous le verrons plus loin, le tube sera centrifugé et les quelques ccs de sérum ainsi obtenus mécaniquement serviront aux réactions sérologiques que l'on doit pratiquer obligatoirement.

— La stérilisation des tubes à centrifuger et leur conservation à l'abri de tout contact extérieur jusqu'au moment de leur emploi, peuvent être facilement réalisées.

Ces tubes parfaitement propres, ainsi que leur bouchon métallique vissant hermétiquement, seront roulés individuellement dans une certaine épaisseur de papier filtre, le bouchon étant placé, non vissé, au-dessus du goulot du tube. L'ensemble placé dans de petits paniers métalliques, est stérilisé à l'autoclave pendant 20 minutes. Ces paniers sont ensuite retirés de l'autoclave puis séchés dans un stérilisateur, mais à faible température. On obtient ainsi des tubes parfaitement secs, prêts à être utilisés.

La ponction veineuse se fera à l'aide d'une aiguille à plateau, dès que le tube sera plein au 4/5 on vise le bouchon métallique pendant qu'un aide replace un autre tube sous le plateau de l'aiguille. On

pourra remplir un, deux ou trois tubes représentant ainsi un volume de 25 à 75 ccs de sang.

Mais si tout ce matériel, que nous venons de décrire, peut être facilement utilisé à l'intérieur d'un centre hospitalier, il n'en sera plus de même lorsqu'il s'agira de prélèver du sang loin du laboratoire en ville ou à la campagne. Ce cas se présentera souvent pour le médecin de clientèle privée, qui, faute de matériel approprié, laissera passer ainsi une excellente occasion de fournir du sérum au centre. L'emploi de « veinotubes » que l'on trouve dans le commerce, peut alors résoudre ce problème d'une façon élégante. Le « veinotube » est un flacon de 100 ccs à l'intérieur duquel le vide est fait. Ce flacon est fermé par un bouchon de caoutchouc traversé par un tube de verre surmonté d'une aiguille stérile enfermée dans une gaine de verre. A l'intérieur du récipient, ce tube de verre est courbé et son extrémité appuie fortement sur le bouchon de caoutchouc légèrement creusé. Il en résulte une occlusion complète, même lorsque l'aiguille est dégagée après section de sa gaine.

Au moment de la ponction, dès que l'aiguille est rentrée dans la veine il suffit de couder légèrement l'appareil pour débloquer le système : le sang est alors aspiré dans le flacon où il entre directement sans même avoir été au contact de l'air. Le tube presque plein il suffit de retirer l'aiguille de la veine pour que le récipient se ferme automatiquement.

La prise de sang est ainsi réalisée dans les plus rigoureuses conditions d'aseptie au domicile du donneur. Il est facile d'envoyer le tube au centre de sérums de convalescent où il sera placé à la glacière pendant 24 heures pour obtenir une parfaite rétraction du caillot.

II. — Le prélèvement

La saignée doit être pratiquée en position couchée, soit au chevet du convalescent, soit dans une pièce spéciale possédant pour cet effet un lit d'hôpital s'il s'agit d'un ancien malade guéri qui revient comme donneur. La prise de sang une fois effectuée, avec les précautions habituelles d'aseptie, le tube contenant le sang sera placé en position verticale pour que la coagulation s'effectue dans de bonnes conditions.

III. — Séparation du sérum

Le caillot une fois formé on débouche alors le tube très rapidement et, avec le maximum d'aseptie possible, à l'aide d'un fil de platine, au préalable flambé, on décolle le caillot, puis on place le tube refermé dans une glacière, à une température de 4°, pendant 24 heures. C'est là que va se faire la rétraction complète du caillot et l'exsudation du sérum. On doit obtenir un sérum parfaitement limpide, sans trace d'hémolyse, et ne contenant aucune hématie en suspension. S'il en était autrement on centrifuge à 2.000 tours pendant 3 minutes.

IV. — Mise en ampoules

A l'aide d'une pipette à boule stérile, on prélève directement le sérum dans le tube qui a recueilli la prise de sang, et on le repartit dans les ampoules. Il existe de très nombreux types d'ampoules. Lequel choisir? Le Docteur Limousin, qui a assuré pendant de nombreuses années la récolte et la préparation de sérums de convalescents à Clermont-Ferrand, préconise l'emploi d'ampoules à fond plat, de forme tron-

conique et dont l'ouverture supérieure effilée a été au préalable évasée en entonnoir pour faciliter les opérations de remplissage. Bien entendu ces ampoules, bouchées au coton, ont été stérilisées au préalable. La contenance de ces ampoules varie de 5 à 20 ccs, il nous semble préférable d'employer des ampoules de 5 ccs, ce qui évite le gaspillage dans leur utilisation thérapeutique. On pourra aussi préparer quelques ampoules de 1 cc pour la réaction de Schultz-Charlton avec le sérum de convalescent de scarlatine. Une fois la répartition effectuée on ferme les ampoules au chalumeau et ensuite on vérifie soigneusement leur étanchéité.

Il est à remarquer que dans les ampoules le sérum n'est ni mélangé (à cause de l'hépatite d'inoculation), ni tyndalisé, ni additionné d'antiseptiques.

Ensuite chaque ampoule est étiquettée de la façon suivante :

— nature de la maladie du convalescent
— date du prélèvement
— nom, âge du donneur et service dans lequel le prélèvement a été effectué.

Toutes ces données seront consignées dans un registre spécial.

V. — Conservation des sérums au frigorifique

Les ampoules ainsi étiquettées sont placées dans un appareil à réfrigération automatique qui entretient une température de —12° de façon constante jour et nuit. Le sérum est ainsi congelé jusqu'au moment de son utilisation.

Cette réfrigération assure une parfaite conservation de toutes les propriétés du sérum qui peut être ainsi utilisé plusieurs mois et même plusieurs années après sa mise en ampoules.

La preuve en a été donnée pour la poliomyélite par Burnet et Mac-Namara. Ceux-ci ont constaté qu'un sérum, conservé à --5°, n'avait en rien perdu de son pouvoir neutralisant au bout de 3 ans.

Or, beaucoup d'auteurs, qui ont utilisé le sérum conservé à la glacière à + 4°, ont remarqué que celui-ci perd très vite ses propriétés immunisantes, de là une certaine méfiance vis-à-vis de son utilisation thérapeutique. Au contraire, en conservant le sérum au frigorifique, la congélation ne détruit pas les anticorps contenus dans le sérum et ceux-ci résistent mieux à l'épreuve du temps. Nous avons parlé de congélation à -12°, pourquoi donc utiliser de si basses températures? La raison en est purement technique. Nous avons remarqué, au laboratoire de médecine expérimentale de l'école de plein exercice de Clermont-Ferrand, que les réfrigérateurs d'usage domestique utilisés par d'autres laboratoires, ne peuvent congeler convenablement le sérum du fait de leur température insuffisante. Au contraire, une parfaite congélation est très vite obtenue par l'emploi de réfrigérateurs du type commercial (tels ceux utilisés pour la conservation des aliments congelés, fruits, légumes, crèmes glacées mises en vente sur la voie publique, etc...) Ces appareils, de grande capacité, d'une surveillance de marche très facile, produisent de basses températures comprises entre -10 et -15°; une coupure de courant de plusieurs heures ou même de un ou deux jours, permet de maintenir la congélation grâce au parfait isolement de ces appareils et au volant de froid constitué par la masse de saumure qui entoure le réfrigérateur.

Dans ces réfrigérateurs les ampoules du type spécial (genre Erlenmeyer mais d'une capacité de 5 ccs) que nous avons décrites, seront placées pointe en bas, leur contenu renversé de façon à ce que la congélation ne fasse pas éclater l'ampoule par dilatation du glaçon (comme cela se produit fréquemment

lorsqu'on congèle un liquide aqueux dans un Erlenmeyer reposant sur son fond plat).

Nous montrerons, dans les chapitres suivants, en présentant quelques observations prises dans les hôpitaux civils et militaires de Clermont-Ferrand, que cette congélation à -12° n'altère en rien les propriétés et la qualité du sérum qui a été souvent utilisé plusieurs années après sa mise en ampoules.

CHAPITRE IV

L'ACTION THERAPEUTIQUE DES SERUMS DE CONVALESCENTS

Maladies infectieuses susceptibles d'être traitées par la sérothérapie humaine

Toutes les maladies infectieuses ne sont pas également justifiables de la sérothérapie humaine. L'indication princeps des sérums de convalescents réside surtout dans les infections à virus ou à germes peu connus telles : la rougeole, les oreillons, la coqueluche, le typhus exanthématique, la poliomyélite, et tout le cortège des encéphalites qui périodiquement se signalent à l'attention des cliniciens. Les sérums de convalescents peuvent également agir efficacement dans d'autres maladies épidémiques qui frappent parfois les collectivités formées d'individus jeunes qui, vierges jusqu'alors de tout contact avec les maladies infectieuses, ne possèdent pas dans leur sang les anticorps nécessaires à les immuniser contre ces dernières. Ces collectivités sont principalement formées par les jeunes recrues groupées dans les casernes ou les camps d'entraînement. (La pathologie du jeune soldat rappelle souvent, en plus d'un point, par ses rap-

ports immunologiques, la pathologie du nourrisson). Ces sujets, en fin d'adolescence, seront alors très sensibles à ces épidémies de scarlatine, de rougeole, d'orchite ourlienne, de pneumonie à streptocoques, de bronchopneumonie post-grippale ou post-rubéolique, épidémies dans lesquelles les sérums de convalescents seront appelés à jouer un rôle thérapeutique de premier plan.

Nous allons maintenant étudier, dans les pages qui suivent, l'action du sérum de convalescent dans ces maladies infectieuses.

I. — Rougeole

La rougeole est, par ses complications, une des plus meurtrières parmi les maladies infectieuses. Avant la guerre de 1939-45 elle tuait chaque année en France plus de 4.000 enfants. La gravité de la rougeole chez les tous petits enfants est bien connue, surtout dans les milieux pauvres et surpeuplés, dans les crèches, dans les services hospitaliers de nourrissons. La contagiosité de cette maladie est extrême car la réceptivité de l'espèce humaine vis-à-vis de la rougeole est très grande. Il est très facile alors de comprendre pourquoi il convient de prendre des mesures efficaces de prophylaxie en face d'une telle maladie : isolement des contagieux, désinfection et surtout emploi de sérums de convalescents.

Comment va agir le sérum de convalescent?

Un rougeoleux guéri est immunisé contre sa maladie par la présence, dans son sang, de substances appelées « anticorps ». Ces anticorps (substances que l'on n'a pas isolées mais dont on connaît le substratum chimique principalement formé de protéïnes) sont capables de transmettre l'immunité à un sujet sain et de le protéger ainsi contre la maladie en cause.

C'est ce pouvoir protecteur du sérum de convalescent de rougeole que Nicole et Conseil, en 1916, mirent en évidence en immunisant un enfant par l'injection du sérum de son frère guéri depuis peu.

La séro prévention de la maladie dépend du moment où l'injection du sérum a été faite.

C'est à la période d'incubation, et seulement pendant cette phase silencieuse de 5 jours environ qui suit la contamination et où il n'existe aucune manifestation clinique apparente de la maladie, que le sérum agit utilement. Il faudra donc injecter le sérum précocement, dès qu'un enfant sain aura été en contact avec un rougeoleux. Si l'injection est faite plus tard, à la phase d'invasion, on n'empêchera pas la maladie d'évoluer, mais celle-ci sera atténuée, son évolution sera freinée : c'est alors la séro-atténuation. Celle-ci se manifestera par des signes cliniques plus discrets, un catarrhe oculo-naso-pharyngé presque inexistant, une température oscillant autour de 38°, un meilleur état général, l'éruption sera estompée, réduite à quelques placards d'érythème disséminés, séparés par de larges espaces de peau saine. La maladie guérit vite et la convalescence sera rapide, les complications pulmonaires seront ainsi bien des fois évitées.

Cette séro-prévention ne confère qu'une immunité passagère durant un mois environ, alors que la séro-atténuation donne naissance à une rougeole dont l'évolution sera bénigne et par laquelle l'organisme acquiert une immunité d'autant plus solide et durable que la maladie modifiée aura été apparente.

A quel moment faut-il prélever le sérum?

Classiquement, depuis les travaux de Dejckwitz (1919), on estime que le meilleur moment pour prélever le sang du donneur convalescent de rougeole,

est le 7ème jour qui suit le début de la défervescence (Debré et Joannon).

Reilly situe ce moment entre le 10ème et le 12ème jour de la défervescence.

Les Américains Morley et D. Mac Néal font des prélèvements le 5e, le 7e et le 9e jour de la défervescence et il semble ressortir de leurs observations que le sang pouvait être prélevé à partir du 5ème jour de la défervescence.

A quel moment faut-il injecter ce sérum?

Pour obtenir une séro-prévention totale il faut injecter le sérum aussitôt après le contact avec un rougeoleux, un jour ou deux au plus tard. Si l'on attend davantage on n'aura plus qu'une séro-atténuation qui sera d'autant plus faible que l'on se rapprochera de la phase d'invasion, cependant lorsque celle-ci sera atteinte l'injection de sérum peut avoir encore un effet intéressant sur l'évolution et les complications de la maladie.

Il convient donc, pour obtenir une action prophylactique efficace du sérum, de connaître la date du contage. Or, c'est juste avant de faire son éruption que le rougeoleux est le plus contagieux. Lorsque l'enfant réceptif reçoit le sérum le jour même où l'enfant qui l'a contaminé fait son éruption, on pourra espérer obtenir une séro-prévention totale, si l'on attend un jour ou deux plus tard on ne pourra réaliser qu'une séro-atténuation.

Quelles doses injecter?

La même dose de sérum provoque aussi bien une séro-prévention qu'une séro-atténuation, suivant le moment où l'injection a été pratiquée.

Debré, Joannon, Lereboullet préconisent une seule injection de 3 ccs par voie intramusculaire pour un nourrisson sain de 1 à 2 ans, qui a été en contact avec un rougeoleux, injection faite dans les 24 ou 48 heures qui suivent le contage. Nobécourt et Paraf doublent ces doses pour un nourrisson de moins de 2 ans dont l'état général inspire des inquiétudes. Pour des enfants âgés de 2 à 10 ans on peut injecter une dose de base de 3 ccs augmentée de 1/2 cc par année d'âge. Des doses plus élevées, dépassant 15 ccs et plus n'améliorent pas les résultats obtenus avec les doses faibles.

Quels seront les bénéficiaires de la séro-prophylaxie anti-morbilleuse?

1.) Tous les nourrissons en dessous de 2 ans qui, à la suite d'une autre maladie, se trouvent dans les services hospitaliers d'une ville où vient d'éclater une épidémie de rougeole.

2.) Les enfants débiles, chétifs, les convalescents d'autres maladies infectieuses (diphtérie, grippe, scarlatine) en période d'épidémie.

3.) Les frères et sœurs d'un petit rougeoleux dès que celui-ci commence son éruption.

4.) Les jeunes soldats chez qui la rougeole risque de revêtir des aspects très graves (il ne faut cependant pas confondre une épidémie de rougeole avec les épidémies saisonnières d'éruptions morbilliformes qui frappent souvent les casernes et les camps d'entraînement).

Voici maintenant quelques observations de rougeole prises dans les différents hôpitaux de Clermont-Ferrand.

OBSERVATION I

Séro-atténuation : B... J... 13 mois.

Entre le 22 février 1947 au pavillon T.

Contact 8 jours auparavant avec son frère rougeoleux qui est actuellement hospitalisé pour broncho-pneumonie.

Température à l'arrivée : 38°8, état général légèrement altéré, enanthème de la muqueuse bucco-pharyngée avec signe de Koplick.

Reçoit le soir de son arrivée 5 ccs de sérum de rougeole (voie intramusculaire).

Le 23 février : température à 39°2.

Le 24 février : éruption discrète, disséminée sur la face antérieure des cuisses, la température reste en plateau à 39°.

Le 26 février (4 jours après l'injection) chute brusque de la température à 37°4, qui revient à la normale les jours suivants. L'enfant entre en convalescence rapide sans complications pulmonaires et quitte guérie le service le 14 mars.

Le sérum a été préparé en février 1946 (1 an avant) et a été congelé jusqu'au moment de son utilisation.

OBSERVATION II

A... M... 16 mois.

Hospitalisé depuis un mois pour troubles rachitiques, a reçu le 14 janvier 1947, au pavillon T, 5 ccs de sérum d'ancien rougeoleux, à titre préventif, 2 cas de rougeole étant signalés dans les boxes voisins.

Le 20 janvier (6 jours après l'injection du sérum) l'enfant présente une température à 39°7, plateau pendant 3 jours, le 24 janvier maxima à 40°2, le 24 janvier au soir apparition de l'éruption (9 jours

après le sérum), le lendemain décroissance de la température qui atteint 37°2, le 27 janvier.

La température se maintient à ce niveau pendant 8 jours, puis le 4 février clocher à 38°5, sans lendemain. Convalescence rapide, pas de complications pulmonaires.

Le sérum a été préparé en février 1946 (11 mois avant) et a été congelé jusqu'au moment de son utilisation.

A signaler qu'avec ce cas A... M... 16 mois, trois enfants du même service reçoivent à titre préventif chacun 3 ccs de sérum de convalescent de rougeole (âge : 2 ans, 3 ans et 17 mois), l'injection préventive a été faite le 14 janvier. Aucun de ces trois enfants ne firent de rougeole.

Ainsi sur un lot de sérums préparés 1 an auparavant et congelés jusqu'au moment de leur utilisation, nous constatons sur 5 cas :

3 séro-préventions absolues.
1 séro-atténuation légère mais sans complications.
1 séro-atténuation nette.

OBSERVATION III

Hôpital militaire : Injection tardive mais action remarquable sur la complication pulmonaire.

C... R..., 27 ans, entre le 18 avril 1947 au soir avec un diagnostic de rougeole. Température 40°8, état général fortement altéré. Enanthème s'accompagnant de stomatite, congestion conjonctivale et pituitaire avec larmoiement et jettage. Pas de signes pulmonaires. Reçoit le 19 au matin 15 ccs de sérum de convalescent de rougeole (voie sous-cutanée). Le 19 au soir la température descend à 39°1. Mais le 20 avril la température remonte à 40°1, l'examen physique révèle une légère submatité de la partie moyenne

du poumon gauche avec souffle tubaire. On fait alors une nouvelle injection de 15 ccs de sérum de convalescent (voie intramusculaire). Le 22 avril le foyer pulmonaire se précise, température à 38°5. Le 23 avril température à 38°, le 24 avril température à 37°7. Amélioration très marquée qui va en s'accentuant les jours suivants.

Le sérum a été préparé en août 1946 et conservé depuis au frigorifique à -12°.

OBSERVATION IV : Communiquée par des praticiens de ville :

Dr B... de Montferrand : Signale les résultats suivants obtenus avec le sérum fourni par le laboratoire de médecine expérimentale de l'Ecole de Médecine (novembre 1948) :

1 résultat curatif : 5 ccs de sérum fait le 1er jour de l'invasion d'une rougeole chez un enfant de 4 ans, abaisse la température de 39°7 la veille, à 37°2 le lendemain avec amélioration de l'état général, rougeole discrète, convalescence rapide, pas de complications.

3 cas de séro-prévention totale des frères et sœur de ce petit malade avec 3 ccs de sérum chacun.

Dr L... de Montferrand : Signale 1 cas de séro-prévention typique, 2 cas de séro-atténuation.

Dans cette observation IV, le sérum préparé en août 1946 a été conservé plus de 2 ans au frigorifique congelé à -12°.

II. — COQUELUCHE

La coqueluche, bien que considérée à tort par le public comme une maladie banale et de longue durée, peut, par ses complications pulmonaires et son association à d'autres maladies infectieuses, devenir fort grave, surtout pour le nourrisson (pour Debré la moitié des victimes de la coqueluche ont moins de 1 an). De plus, la coqueluche peut provoquer l'anergie tuberculeuse surtout lorsqu'elle est compliquée de bronchopneumonie, favorisant ainsi l'éclosion de l'infection bacillaire chez un enfant primo-infecté. Il est à remarquer que dans les services hospitaliers, les complications pulmonaires et l'association aux autres maladies infectieuses entraînent une mortalité importante, alors qu'en ville la coqueluche a une évolution le plus souvent bénigne. Il importe donc, d'instituer dans les hôpitaux mêmes, une prophylaxie active pour diminuer le taux de mortalité infantile : on disposera à cet effet de 2 moyens :

— La vaccinothérapie, qui procure une immunité active et définitive (au bout d'un délai de quinze jours environ). La vaccination anticoquelucheuse préventive, dès l'âge de 6 mois, doit rendre la coqueluche aussi rare que la variole, en France. Depuis qu'elle est pratiquée systématiquement aux Etats-Unis, les cas de coqueluche ont diminué dans une proportion de 80 %.

— La sérothérapie humaine, qui procure une immunité passive mais immédiate, sera utilisée dans tous les cas urgents avant que le vaccin ait eu le temps d'agir.

Quels seront les enfants qui bénéficieront de la séro-prévention?

Il faut frapper là où la maladie atteint son maximum de fréquence et de gravité : dans les services de médecine infantile, dans les collectivités de nourrissons, crèches et pouponnières. Chez le nourrisson de moins de 1 an, élevé en pouponnière, la séro-prévention devient une nécessité dès l'apparition d'un premier cas de coqueluche. Dans les services de contagieux la séro-prévention peut éviter le danger de voir survenir une coqueluche chez un rougeoleux, un malade atteint de grippe épidémique, de diphtérie ou d'une autre maladie infectieuse.

La contagiosité de la coqueluche s'étend sur un temps variable, depuis la période catarrhale pré-quingiosité peut même s'exercer par des porteurs de gerteuse jusqu'à la 2ème ou 3ème semaine, cette contames anciens coquelucheux guéris. Il est un autre danger de cette contagiosité, c'est le manque de signes particuliers de la phase catarrhale et la fréquence des formes atypiques (coqueluche frustre du nourrisson dont la toux persistante ne s'accompagne pas toujours de reprises). La contagion peut alors s'étendre sans contrôle possible. Il faudra donc poser le diagnostic dès la phase catarrhale, on s'aidera au besoin si l'on se trouve près d'un laboratoire qualifié, du diagnostic bactériologique par l'ensemencement des gouttelettes projetées par la toux, sur le milieu de Bordet et Gengou.

Il est évidemment très difficile de se procurer du sérum de convalescent de coqueluche car cette maladie frappe essentiellement les nourrissons chez qui on ne peut raisonnablement prélever du sang. Aussi fera-t-on appel au sérum humain de sujets hyper immunisés par vaccinothérapie anticoquelucheuse.

Le sérum humain hyper immunisé

Ce sérum a été mis au point grâce aux travaux des auteurs américains Cohn, Lapin, Felton, travaux commencés en 1939. En France la première expérimentation a été entreprise dès 1946 à Lyon par Charles Mérieux et ses collaborateurs. On immunise durant 6 semaines un donneur sain (dûment contrôlé au point de vue clinique et sérologique) par une injection hebdomadaire sous-cutanée d'une émulsion concentrée de bacilles coquelucheux fraîchement isolés et stérilisés, puis 10 jours après la dernière injection on prélève 500 ccs de son sang. La préparation de son sérum se fera ensuite comme nous l'avons précédemment indiquée.

Quelles doses de sérum employer?

1° **A titre préventif :**

Les auteurs français préconisent les mêmes doses que pour la rougeole, c'est-à-dire de 3 à 5 ccs (il semble que ces doses faibles sont utilisées du fait de la difficulté de se procurer du sérum).

Les Américains préfèrent injecter 10 ccs par voie intra-musculaire, à titre préventif. En 1939, Cohn et Lapin signalent qu'aux doses de 5 à 10 ccs l'injection de sérum pratiquée dans les 15 jours suivant le contact confère une immunité à 85 % des enfants, alors que la contagion frappe 80 % d'un groupe d'enfants témoins qui n'ont pas reçu de sérum.

2° **A titre curatif :**

Pour agir convenablement les doses doivent être plus élevées. Les Américains recommandent de pratiquer 3 injections de 20 ccs de sérum toutes les 48 heures, par voie intra-veineuse, dès le début de la ma-

ladie. Des doses de 50 à 100 ccs peuvent être employées dans les formes graves.

Les résultats semblent être très intéressants si nous nous reportons aux statistiques américaines publiées en 1945.

Sur 442 malades 236 n'avaient pas un an et 176 moins de 6 mois, les résultats furent classés de la manière suivante :

Excellents ou bons	70,2 %
Moyens	19,9 %
Mauvais	8,6 %
Morts	1,3 %

Le dernier groupe était composé d'enfants moribonds qui ne reçurent pas des doses suffisantes.

Il est facile de comprendre que pour utiliser des doses de 60 à 100 ccs de sérum on ne peut s'adresser à des convalescents et que seuls des sujets immunisés au préalable pourront fournir de telles quantités d'où l'intérêt qu'il y a dans notre pays à intensifier et améliorer la préparation des sérums dans les centres régionaux de transfusion.

III. — LES OREILLONS

La maladie ourlienne est généralement bénigne mais son affinité particulière pour la glande testiculaire en assombrit parfois le pronostic du fait des conséquences qui en découlent. En effet, l'orchite ourlienne, négligeant les enfants impubères, frappe les adolescents, les adultes jeunes et vigoureux et peut compromettre irrémédiablement leurs fonctions de reproduction. D'où l'intérêt primordial de prévenir une telle complication. Les sérums de convalescents auront là un rôle très important à jouer, bien plus important que dans la prévention de l'atteinte parotidienne elle-même. Ces sérums peuvent également

être judicieusement employés dans le traitement curatif des formes graves à localisation nerveuse ou méningée des oreillons, complications qui sont heureusement rares.

Date du prélèvement :

Il est assez délicat de préciser à quel moment un malade atteint d'infection ourlienne entre réellement en convalescence, car s'il est facile de reconnaître la disparition de la parotidite, on ne peut pas prévoir l'apparition, une semaine plus tard, d'une orchite ou d'une localisation méningée, complications qui nous montrent que le sang du malade ne possède pas assez d'anticorps pour résister à de nouvelles attaques du virus. Il serait donc imprudent de prélever ce sang aussitôt après la fin de la parotidite.

Teissier conseille de faire les prélèvements du 16ème au 20ème jour.

— De Lavergne recommande de les pratiquer autour du 20ème jour. Par mesure de sécurité il semble préférable de faire ce prélèvement au moins 10 jours après la fin de la parotidite, ce qui nous donne une marge de sécurité suffisante.

Si par malheur une orchite se déclarait après la prise de sang, la surveillance clinique du convalescent et l'étiquettage des ampoules permettraient alors de rejeter le sérum incriminé.

La séroprophylaxie de l'orchite ourlienne :

Le sérum d'un convalescent d'orchite ourlienne est-il aussi actif que celui d'un convalescent de la seule atteinte parotidienne? Pour Teissier, le sérum de convalescent d'orchite semble favoriser la localisation testiculaire des oreillons chez les sujets qui le reçoivent à titre préventif. De Lavergne, au contraire, estime que c'est un sérum de choix pour la pré-

vention des orchites. Nous n'avons jamais constaté, pour notre part, de cas d'orchite consécutive à des injections préventives, faites en temps utile, de sérum d'anciens malades guéris d'orchite.

Comme nous l'avons déjà indiqué, la localisation testiculaire des oreillons frappe les adolescents et les adultes jeunes. Il conviendra donc d'instituer la séroprophylaxie dans les collectivités groupant de tels sujets, c'est-à-dire : les collèges, les pensionnats et les casernes. On sait que l'incubation des oreillons est fort longue, de 18 à 22 jours, aussi c'est à partir du 18ème jour après la contamination qu'il faudra particulièrement surveiller le sujet contact, isolé au préalable. La chose est facilement réalisable dans les milieux militaires où l'isolement des suspects (toute une chambrée par exemple) permettra, dès les premières heures de l'apparition de la parotidite chez l'un d'eux, d'injecter le sérum à tous les sujets contacts. De la précocité de cette sérothérapie dépend le succès de la prévention de l'orchite. Une dose unique de 10 à 20 ccs, par voie intramusculaire, est largement suffisante pour la séro-prévention de l'orchite et des complications méningées. Cette séro-prévention n'empêchera pas du reste la parotidite d'évoluer normalement mais évitera la localisation génitale de la maladie. Le sérum peut également quelquefois agir utilement en présence d'une orchite débutante et permettre ainsi d'espérer le retour à l'intégrité des fonctions génitales.

En voici un exemple d'après l'observation suivante :

C... H... 16 ans et demi, Pavillon H.

Début de l'infection le 20 avril 1947 : légère enflure parotidienne gauche, indolore. Le 22 avril : les 2 côtés sont enflés simultanément et la mastication est gênée dès le matin. L'après-midi, l'enfant fatigué perçoit une douleur au testicule gauche, déjà légèrement enflé. L'enfant passe une nuit agitée. Le 24 avril au matin la tem-

pérature atteint 39°. On injecte alors 2 ampoules de 5 ccs de sérum de malade guéri d'orchite ourlienne.

Pendant 3 jours le testicule grossit mais les douleurs disparaissent, la température reste stationnaire entre 38°7 et 39°4.

Le 4ème jour au matin (28 avril) après l'injection du sérum la température commence à décroître 38°4 en même temps que le volume du testicule diminue.

8 jours après l'injection du sérum (1er mai) la température est à 36°8 et le testicule gauche a repris la taille de son voisin.

La convalescence sera rapide et sans autres complications. Le malade revu 3 mois plus tard ne présente pas d'atrophie testiculaire.

Dans cette observation nous constatons que l'injection d'une dose de 10 ccs de sérum de malade guéri d'orchite ourlienne (sérum préparé en octobre 1946 et conservé pendant 6 mois congelé à -12°) faite le lendemain du début de l'atteinte testiculaire, a eu pour effet d'amener la sédation rapide des phénomènes douloureux, d'empêcher l'extension de l'orchite à l'autre testicule et de provoquer un retour à la normale en moins de 8 jours, sans laisser, par la suite, d'atrophie testiculaire.

IV. — SCARLATINE

L'immunité dans la scarlatine :

La scarlatine est une maladie infectieuse dont la contagiosité s'exerce, non seulement pendant toute la durée de son évolution, mais encore, chez certains sujets, pendant de longs mois après la convalescence. Fort heureusement tous les sujets ne sont pas réceptifs vis-à-vis de cette maladie à si haute contagiosité. Beaucoup se trouveront spontanément immunisés à la suite d'une forme fruste passée inaperçue, ou d'une atteinte occulte. Cette immunité n'est pas constante chez un même sujet aux différentes époques de sa vie. (Ce qui explique, dans une certaine mesure, les rechutes possibles de la maladie et les récidives lointaines).

La scarlatine va conférer à l'organisme des propriétés nouvelles par l'apparition, dans le sang, d'antitoxines spéciales qui sur un plan clinique seront à la base de deux phénomènes biologiques particuliers : la réaction de Dick et le phénomène de Schultz-Charlton.

La réaction de Dick :

L'injection intradermique, chez un sujet à examiner, d'une dose très faible, de l'ordre de 1/10 de cc, d'un filtrat de cultures de streptocoques hémolytiques, isolés du mucus bucco-pharyngé d'un scarlatineux peut :

— Ou provoquer un érythème et une induration locale au bout de 24 heures.

— Ou n'être suivie d'aucune réaction cutanée.

Dans le 1er cas la réaction est positive, le sujet est réceptif vis-à-vis de la scarlatine, dans le 2ème cas la réaction est négative, le sujet n'est pas réceptif.

La réaction qui est positive pendant la phase aiguë de la maladie devient négative vers le 15ème jour de la convalescence, le virage de cette réaction correspondant à l'apparition d'une certaine quantité d'antitoxines dans le sérum du convalescent. Il existe des sujets qui, tout en n'ayant pas eu de scarlatine, présentent cependant une réaction négative : ces sujets peuvent avoir fait une forme fruste, sans manifestation clinique apparente (immunité spontanée occulte).

Le phénomène de Schultz-Charlton.

— Une injection intradermique de 1 cc de sérum de convalescent de scarlatine, est pratiquée au point où l'exanthème est le plus intense chez un sujet présentant un érythème suspect dont on veut faire la preuve de la nature scarlatineuse.

1.) S'il s'agit de scarlatine, au bout de 6 à 12 heures, l'exanthème s'efface entièrement sur une largeur grande comme une paume de main, au point où l'injection a été faite.

2.) S'il s'agit d'une autre éruption que la scarlatine l'extinction de l'érythème suspect n'a pas lieu.

Ce pouvoir extincteur n'apparaît dans le sérum d'un scarlatineux qu'à partir de la 3ème semaine de sa convalescence.

Il sera facile de comprendre pourquoi le sérum d'un sujet « Dick négatif », porteur de l'immunité humorale, éteint l'exanthème scarlatineux, et celui d'un sujet « Dick positif », c'est-à-dire réceptif et dépourvu d'antitoxines, ne provoque pas le phénomène de Schultz-Charlton.

Epoque du prélèvement du sérum de convalescent de scarlatine.

Pour la majorité des auteurs les prélèvements doivent être faits du 20ème au 30ème jour de la convalescence. En cas de doute la négativation de la réaction de Dick et l'apparition du pouvoir extincteur dans le sérum du convalescent aideront à déterminer le moment à partir duquel on pourra faire le prélèvement. Certains auteurs, tels Debré et Lamy préfèrent effectuer ce prélèvement entre les 30ème et 40ème jours de la convalescence, époque où la teneur du sérum en antitoxines atteindrait son maximum.

L'action du sérum de convalescent dans la scarlatine.

La sérothérapie peut être utilisée :

1° A titre prophylactique.

2° Dans un but thérapeutique curatif.

— A titre prophylactique, le sérum de convalescent de scarlatine peut être utilisé, en période d'épi-

démie, chez tous les sujets porteurs d'une réaction de Dick positive (sujets réceptifs). Des doses de 5 à 10 ccs chez un jeune enfant, de 10 à 30 ccs chez l'adolescent et l'adulte peuvent provoquer une immunité passive temporaire d'une quinzaine de jours. Passé ce délai, la réaction de Dick, négativée par le sérum, redevient positive. Cette séroprophylaxie de la scarlatine sera très utile pour mettre à l'abri certains sujets qui, en période d'épidémie, risqueraient de faire des formes graves; par exemple : un enfant atteint de diphtérie chez qui une association streptodiphtérie serait fatale, une femme enceinte chez qui la scarlatine pourrait revêtir un aspect malin et surtout les brightiques ou porteurs de lésions rénales pour qui la scarlatine compromettrait irrémédiablement le pronostic rénal.

— Mais c'est surtout à titre curatif que va agir le sérum de convalescent dans les formes malignes et les formes sévères d'emblée. L'injection doit alors être pratiquée dès le début de la fièvre éruptive, période où la toxine n'est pas encore définitivement fixée sur les tissus et sur les centres vitaux. Dans ce laps de temps, qui n'excède pas 2 à 3 jours, la toxine, non encore fixée sur les tissus, peut être favorablement neutralisée par les antitoxines apportées par le sérum.

Quelles doses injecter?

Certains auteurs, les Anglo-Saxons en particulier, préconisent de fortes doses d'emblée : 100 à 200 ccs par voie intraveineuse.

Pour notre part, nous avons utilisé des doses plus faibles mais répétées et qui nous semblent avoir donné d'excellents résultats, témoins ces quelques observations.

OBSERVATION I

R... J... 24 ans, Hôpital militaire (communiqué par le médecin commandant H... P...) : Présente à son arrivée une scarlatine sévère avec angines à fausses membranes (l'examen de laboratoire ne montre pas de bacille de Lœffler). Température d'emblée à 40°2. Donc forme hyperthermique avec très mauvais état général. L'éruption est générale sur tout le corps.

— Le 2ème jour de la maladie : la température est à 40°1, on injecte 10 ccs de sérum de convalescent (voie sous-cutanée). Le soir la température est à 39°7.

— Le 3ème jour, la température est à 40°2, nouvelle injection de 10 cc sérum (voie intra-musculaire), 6 heures après la température est à 38°1.

Cette chute notable de la température s'accompagne d'une nette amélioration de tous les symptômes, ralentissement du pouls, atténuation de la dyspnée.

— Le 4ème jour, la gorge se nettoie, la température est à 37°2.

— Le 5ème jour, la desquammation s'amorce, température 37°.

La convalescence se fera sans aucune trace d'albumine dans les urines ni d'autres complications.

Le sérum injecté a été préparé 8 mois auparavant et congelé à -12°.

OBSERVATION II

M... C... 26 ans, Pavillon H.

Entre le 12 octobre 1947 avec un diagnostic de scarlatine grave.

Etat général très altéré, dyspnée importante et

prostration, pouls 130, température 40°8, facies de toxi infecté avec gorge très enflammée, tout le pharynx est recouvert d'un enduit velamenteux (le lendemain la culture ne montre pas de b. dyphtérique). Eruption scarlatineuse sur tout le corps.

On injecte le soir de l'arrivée 20 ccs de sérum par voie sous-cutanée + pénicilline (200.000 unités).

— Le 2ème jour : même état, température 40°6. On refait 20 ccs de sérum + pénicilline (400.000 unités).

— Le 3ème jour : la température reste à 40°2, on fait alors 20 ccs de sérum par voie intraveineuse, sans pénicilline.

— Le 4ème jour : très nette amélioration température à 38°2 mais apparition de 0g50 d'albumine dans les urines. On refait alors 10 ccs de sérum par voie intra-musculaire.

— Le 6ème jour : la température est à 37°, état général satisfaisant, la gorge est nettoyée, la desquammation s'amorce. Plus d'albumine dans les urines. La convalescence commence et va se poursuivre sans incident jusqu'au 2 novembre, jour où le malade repart chez lui. La surveillance continue de ses urines ne révèle pas de trace d'albumine pendant toute la convalescence.

Plusieurs cas de scarlatine maligne avec albuminurie et anasarque ont été traités chez des enfants et des adolescents par le sérum de convalescent congelé et préparé de longs mois auparavant. Des résultats spectaculaires ont été obtenus à Clermont-Ferrand depuis une quinzaine d'années par cette seule thérapeutique. Nous publions, ci-dessous une observation typique d'un tel cas étudié en 1936 au Pavillon Hacquart de l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand (observation non publiée jusqu'alors).

Sabine C... 8 ans (avril-mai 1936) entrée au pavillon Hacquart un mois auparavant pour broncho-

pneumonie. Celle-ci guérie cliniquement, l'enfant entre en convalescence lorsque le 4 mai la température reprend et par oscillations progressives atteint 39° le 9 mai.

Le 10 mai au matin, la température est à 40°, une éruption caractéristique de scarlatine recouvre tout le corps. Il n'y a pas eu d'angine au préalable mais l'état général est gravement altéré : prostration, céphalée, courbatures et douleurs dans la région lombaire. Le soir l'examen physique révèle une certaine bouffisure du visage avec œdème des paupières; au niveau des membres inférieurs un important œdème blanc, mou, gardant l'empreinte du doigt, s'étend au coup de pied, régions malléolaires et face latéro-interne des cuisses. Les urines sont rares et contiennent 1 g. 50 d'albumine (par litre).

C'est alors que l'on va entreprendre les injections de sérum de convalescent.

— Le 10 mai au soir : température 40°, albumine 1 g. 50; sérum 10 ccs (I. musculaire).

— Le 11 mai : température 40°2, albumine 1 g. 75, sérum 5 ccs.

— Le 12 mai : température 39°4, albumine 0 g. 85, l'œdème palpébral a disparu, une nouvelle injection de 10 ccs (I. musculaire) de sérum est faite le soir.

— Le 13 mai : température à 37°7, albumine 0 g. 20, pas d'injection.

— Le 14 mai : la température est remontée à 40°, mais l'albumine : 0 g. 05, on refait une nouvelle injection de sérum (5 ccs).

— Le 15 au matin : véritable transformation du malade, la température est à 36°8, pas d'albumine, l'œdème a disparu au niveau des membres inférieurs.

Les jours suivants la température reste aux environs de 37°, des analyses répétées 2 fois par semaine ne révèlent plus d'albumine dans les urines. La convalescence durera 1 mois et demi mais sans aucune

autre complication ni nouvelle atteinte rénale. (Sérum préparé en août 1935).

Ainsi donc nous pouvons constater l'efficacité du sérum dans les formes toxiques d'emblée et les formes albumineuses graves avec lésion rénale. L'action du sérum congelé, vieux de plusieurs mois, est assez rapide puisqu'il amène des chutes brutales de la courbe thermique, nous pouvons constater également que si la fièvre remonte au bout de 24 heures une nouvelle injection amènera fréquemment la chute définitive de la température.

En conclusion, c'est dans les complications les plus graves de la scarlatine que le sérum de convalescent congelé nous a donné les résultats les plus remarquables.

V. — POLIOMYELITE

Valeur de la séroprophylaxie

Bien qu'actuellement critiqués par beaucoup d'auteurs et même mis récemment en suspicion par le Ministère de la Santé Publique (en une circulaire datée du mois de septembre dernier) les sérums de convalescents, s'ils sont utilisés d'emblée à la phase préparalytique et même dès les premières heures de la paralysie, peuvent être cependant un des agents les plus actifs de la lutte contre la redoutable maladie de Heine-Médin.

Pour avoir le maximum d'efficacité le sérum doit être injecté très précocement, dès qu'une angine suspecte apparaît chez un individu vivant dans une région où sévit une épidémie, ou que ce dernier présente le moindre symptôme infectieux (tel un embarras gastrique fébrile). Ces premiers symptômes, comme ceux de beaucoup d'autres maladies infectieuses, ne permettent pas toujours d'aiguiller le diagnos-

tic qui ne pourra être bien souvent posé que dès les premières manifestations paralytiques. Faudrait-il alors injecter du sérum de convalescent à titre préventif à tous les individus d'une région menacée? La chose n'est guère réalisable. Et chez les sujets ainsi protégés est-ce que l'action du sérum aura été vraiment efficace?

— Il convient de remarquer tout d'abord qu'un certain nombre de virus neurotropes, non identifiés, peuvent donner des formes cliniques analogues à celle de la maladie de Heine-Médin. Dans de pareils cas on pourra, à juste titre, douter de l'efficacité du sérum de convalescent.

— La poliomyélite revêt souvent des formes frustes, peu étendues, guérissant spontanément d'elles-mêmes. Comment alors attribuer au sérum l'heureuse évolution des cas traités?

— Enfin, lorsque cette sérothérapie est appliquée dès la phase d'invasion et qu'ainsi l'évolution de la maladie a été arrêtée dès son début, est-on réellement en présence d'une poliomyélite?

Devant un si grand nombre de formes frustes ou de cas atypiques et de diagnostic incertain, les critiques auront beau jeu pour contester la séro-prévention et mettre en doute les statistiques.

Le Dr Pauli, de Milan, estime que la sérothérapie de la poliomyélite est une chose ardue sinon impossible par suite de la fixation du virus sur les éléments nerveux, du fait que l'imperméabilité des vaisseaux sanguins du système nerveux empêche les anticorps d'atteindre le virus.

Mais la méthode a été énergiquement défendue par Claus Jensen qui l'a utilisé avec succès sur une grande échelle, lors de l'épidémie survenue au Danemark en 1934.

A l'heure actuelle, où l'on n'a pas encore trouvé une thérapeutique absolument préventive, nous

n'avons pas le droit de négliger l'emploi de sérums de convalescents devant les graves dangers dont nous menace la poliomyélite.

Les fournisseurs de sérum

On pourra d'abord s'adresser aux convalescents de poliomyélite 15 jours après la stabilisation de leurs paralysies et ensuite, faute de convalescents, on pourra faire appel à tous les anciens malades porteurs de séquelles, même de nombreuses années après la régression de leurs paralysies.

Claus Jensen, qui a étudié le pouvoir immunisant du sérum de convalescent pendant l'épidémie danoise de 1934, a fait différents prélèvements.

— Les uns : 26 jours après l'arrêt du processus infectieux chez les sujets paralytiques.

— Les autres : 13 jours après le début de l'infection dans les cas abortifs.

Le titrage, effectué par C. Heardy Eagles, à l'Institut Lister de Londres, du pouvoir virulicide des sérums prélevés par Jensen, a révélé que les sérums de sujets paralytiques renferment environ 1.000 à 2.000 doses protectrices par cc, ceux des cas abortifs de 80.000 à 150.000 doses.

Les convalescents des cas abortifs s'avèrent donc les meilleurs donneurs de sérum thérapeutique.

Doses à injecter et voies d'introduction du sérum.

— A titre curatif il faut toujours utiliser de fortes doses; plus l'infection est grave et extensive plus ces doses doivent être élevées. Des doses de 30, 40 et même 60 ccs par jour peuvent être renouvelées jusqu'à la chute de la température.

— A titre préventif on peut faire à des sujets suspects, porteurs d'angine par exemple, 10 à 20 ccs

par voie intraveineuse qui semble être la voie d'introduction la meilleure.

Pour injecter les doses curatives on utilise habituellement la voie intra-musculaire. La voie intra-rachidienne, dans les cas les plus graves, devrait être la voie de choix, car elle met ainsi directement en contact les anticorps du sérum avec les tissus nerveux sur lesquels se fixe le virus, mais elle est rarement employée, déconseillée même par Netter, à cause des compressions qu'elle peut déterminer. Pour pallier à un tel risque de compression médullaire par introduction de sérum, notre maître le Docteur Limousin préconise d'injecter le sérum par voie sous-occipitale et de décomprimer le liquide céphalo rachidien par ponction lombaire évacuatrice. Une telle méthode aurait l'avantage de faire baigner le bulbe et les nerfs rachidiens supérieurs par le sérum qui, les imprégnant ainsi d'anticorps, éviterait l'extension du virus. Ce même sérum irait ensuite attaquer plus bas les tissus nerveux déjà atteints par le virus.

Nous avons eu l'année dernière l'occasion de vérifier cliniquement, dans le service du Professeur Paillard, l'action de nos sérums de convalescents de poliomyélite.

Voici l'observation prise à ce sujet :

Etant de garde le 23 novembre 1948, nous admettons d'urgence, vers 22 heures, salle Rigal, Mlle Jeanne N..., âgée de 19 ans, envoyée par son médecin traitant X. (Allier), avec un diagnostic de poliomyélite avec atteinte méningée grave. A l'admission l'examen de la malade nous révèle un état méningé sévère avec raideur de la nuque, céphalée, photophobie et vomissements en jet. La température est à 38°7, le pouls à 135. L'examen physique nous montre une impotence fonctionnelle marquée de la jambe gauche avec abolition des réflexes achi-

léen et rotulien, ces réflexes étant normaux à droite. L'interrogatoire de la sœur de la malade nous apprend que cette dernière sort de convalescence de pleurésie. Nous hésitons à porter le diagnostic de méningite tuberculeuse devant le tableau clinique de monoplégie gauche et nous faisons une injection intraveineuse de 10 ccs d'uroformine.

Le lendemain matin à 9 heures nous présentons la malade à notre chef de service.

— La température est à 38°4, l'état méningé persiste mais pas de vomissements.

L'examen des membres inférieurs montre :

— à gauche : paralysie complète avec abolition des réflexes tendineux;

— à droite : légère impotence fonctionnelle de la jambe avec abolition de l'achiléen et diminution du rotulien.

Une ponction lombaire est faite, elle nous donnera les résultats suivants :

Cytologie : 85 éléments (lymphocytes) -- albumine 0g55, chlorures 7g31 -- réaction du benjoin colloïdal normale, pas de déviation dans la zone tuberculeuse.

La thérapeutique suivante est alors instituée :

18 ccs de sérum de convalescent (I. M.)
10 ccs d'uroformine (I. V.)
400.000 unités de pénicilline.

Le 2ème jour : température 38°7, l'état méningé reste stationnaire, la paralysie gagne le membre inférieur droit; même thérapeutique que la veille.

Le 3ème jour : température à 38°4, violentes céphalées, apparition de lombalgies intolérables; urines rares avec hématurie. La paralysie ne s'étend pas, les réflexes cutanés abdominaux sont normaux.

On fait alors 30 ccs de sérum de convalescent + 10 ccs d'uroformine : pas de pénicilline.

Le soir la température est à 38°, le pouls 85.

Le 4ème jour : au matin nous trouvons la malade transformée, elle a dormi, la céphalée a disparu, de même la lombalgie. La température est à 37°4. L'état infectieux qui persistait depuis son entrée dans le service semble s'être considérablement atténué. La paralysie est nettement établie au membre inférieur gauche et à la jambe droite, elle ne s'étend pas.

Le 5ème jour : Disparition totale de l'état infectieux, température à 36°9. On commence alors un traitement par radiothérapie et électrothérapie.

Par la suite la paralysie commence à régresser 15 jours après l'arrivée de la malade, par la jambe droite avec retour des réflexes tendineux; 2 mois plus tard, à la suite d'un énergique traitement par physiothérapie la malade rentrera chez elle avec une amyotrophie et une légère impotence fonctionnelle de son membre inférieur gauche.

Dans ce cas la sérothérapie n'a été commencée que 24 heures après l'installation de la paralysie, elle fut poursuivie, associée à l'uroformine intraveineuse, 4 jours durant jusqu'à la disparition de l'état infectieux qui revêtait, ici, une forme méningée grave, à type méningite bacillaire. Quelle a été l'action du sérum? (Combiné à l'uroformine et à la pénicilline pendant les 2 premiers jours, le 3ème jour, nous n'avons pas fait de pénicilline et seul le sérum a abaissé la température le lendemain à 37°4). Le sérum nous semble avoir eu pour effet :

1°) de faire disparaître un état infectieux grave;

2°) d'arrêter l'extension de la paralysie.

Ce sérum avait été congelé depuis :

— le 12 septembre 1946 pour les 3 premières ampoules.

— le 3 octobre 1947 pour les autres.

V. — AFFECTIONS PULMONAIRES

Signalons, en terminant ce chapitre de l'action thérapeutique des sérums de convalescents, que notre Maître, le Docteur Limousin, a préparé avant l'avènement de la pénicillothérapie, des sérums de convalescents :

— de pneumonie lobaire franche aiguë;

— de pneumonie contagieuse à streptocoques (chez les jeunes soldats);

— de bronchopneumonie après rougeole,

et qu'il a obtenu des résultats extrêmement brillants grâce à leur seul emploi dans la thérapeutique de ces infections, les complications pulmonaires de la rougeole et la bronchopneumonie du nourrisson.

CONCLUSIONS

1°) La sérothérapie humaine a rendu de grands services avant l'avènement de la mycothérapie et des nouvelles thérapeutiques antibiotiques. Elle peut continuer à en rendre actuellement car son ère n'est pas terminée.

2°) Le choix des donneurs doit être minutieux car, non seulement il faut écarter la syphilis, la tuberculose et le paludisme, mais encore l'hépatite infectieuse qui risque de provoquer une hépatite d'inoculation chez le receveur comme elle l'a fait aux Etats-Unis pendant la guerre de 1941 à 1945.

Pour diminuer les chances d'inoculer cette hépatite nous conseillons :

— de ne pas mélanger les sérums de différents donneurs au cours de la préparation;

— de stériliser, à la chaleur sèche de 160° pendant une heure, les aiguilles qui servent à faire les prélèvements (le virus de l'hépatite d'inoculation apparaissant comme particulièrement résistant à la chaleur).

3°) La congélation et la conservation au frigorifique à très basse température (-12°) permettent de garder intactes toutes les propriétés thérapeutiques et immunologiques des sérums qui peuvent être ainsi utilisés de nombreux mois et même plusieurs années après leur prélèvement.

4°) Les sérums de convalescents de rougeole, par leur action préventive et curative, doivent jouer un rôle de premier plan dans la lutte contre cette maladie et contribuer ainsi à diminuer la mortalité infantile.

5°) La difficulté qu'il y a à se procurer des sérums de convalescents de coqueluche doit orienter les centres de sérums de convalescents vers la préparation de sérums de sujets hyper immunisés.

6°) Le sérum de convalescent d'orchite ourlienne a une action efficace dans la prévention et le traitement de cette complication des oreillons chez les adolescents et les adultes jeunes.

7°) C'est dans les formes graves et compliquées d'albuminurie que les sérums de convalescents de scarlatine nous ont donné les résultats les plus spectaculaires.

8°) Devant l'absence actuelle d'une thérapeutique préventive et curative absolument efficace, on ne doit pas négliger de considérer la sérothérapie humaine comme l'un des principaux éléments de la lutte contre la poliomyélite.

Vu : *Le Président de Thèse,*
J. TAPIE

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 19 Décembre 1949,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Pour le Recteur,
DUPOUY

BIBLIOGRAPHIE

Babonneix (L.) — Les sérums de convalescents (*Gazette des Hôpitaux* n° 3 du 9 janvier 1935).

Beguet (M.) — Organisation et fonctionnement du service de sérums de convalescents de l'Institut Pasteur d'Algérie (*Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* n° 16, mars 1938, pages 232-241).

Bersatti (S.) — Sur le phénomène d'extinction de l'éruption rougeoleuse par le sérum de convalescent (*Pédiatra*), année 1946, n° 1 à 3).

Borrel et Loewenberg. — L'activité du centre de sérum de convalescent de Strasbourg (*Journal de Médecine de Paris* n.° 41, 15 octobre 1936).

Cachin. — L'Hépatite d'Inoculation (*Semaine des Hôpitaux de Paris,* n° 72 du 30 septembre 1949).

Cibils, Aguirre et J. C. Saguier. — Utilidad de crear el centro municipal de aprovisionamiento de suero de convalescientes (*Rev. Méd. y cient. afines* 2, 30 mai 1940, pages 316-320).

Chendler (Mundi). — Centre de Prophylaxie par sérum de convalescents (*Thèse,* Paris 1934).

Clarke. — Therapy of convalescent human sérum (*Nebraska M-J,* février 1939).

Conner (J. A.) — Convalescent sérum in contagious diseases M-J août 1939, pages 638-641).

Cros-Decam (J.) — La prévention de la rougeole par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux (*Thèse,* Paris 1926).

Czickeli et Brauner. — Traitement de la poliomyélite avec du sérum frais de conval. (*Wien-Klin-Wech* 1947 n° 52, pages 859-64).

Debre (R.) — Création de centres hospitaliers de prophylaxie contre la rougeole et la coqueluche (*Bul. Acad. de Médecine* n° 27, mai 1924).

Debre (R.) — Prévention de la coqueluche par sérum de convalescent (*Bul. Acad. de Médecine*, séance du 15 mars 1932).

Debre, Bonnet et Cros-Decam. — Le fonctionnement du laboratoire de séroprophylaxie antimorbilleuse de l'Hôpital des Enfants Malades. (*Revue d'Hygiène*, janvier 1926).

Evans (D. G.) — Les propriétés protectrices des antisérums coquelucheux dans l'infection expérimentale (*J. of Pathology of London* n° 1, janvier 1944).

Felton (H. M.) — Rapport sur le sérum humain anticoquelucheux (*J. A. M. Ass.*, juin 1945).

Giraud (P.) — La sérothérapie de la maladie de Heine-Médin chez l'enfant (*Marseille Médical* n° 34, 5 décembre 1933).

Ginsbourg et Goldman. — Les sérums de convalescents dans la pratique médicale (*Archives des Hôpitaux*, juillet 1938, page 606).

Grenoilleau. — Création d'un centre de sérum de convalescent dans le cadre d'une inspection départementale d'hygiène (*Annales d'Hygiène*, septembre 1938, n° 9).

Hautefeuille (J.) — Sérums de convalescents (*Concours médical*, 7 décembre 1941, pages 2.141-2.147).

Hertert (L. D.) — Division Laboratory Section; Satisfactory equipement for préparation of sterile convalescent sérum (*Mil. Surgeon*, juillet 1936).

Hyland (C. M.). — Value of convalescent serum in acute contagious diseases (*Rocky Montain M-J*, février 1938, pages 132-137).

Jensen (Claus). — Rapport sur l'épidémie de poliomyélite au Danemark en 1934, caractères cliniques, thépeutique par le sérum de convalescent. (*Proceedings of the Royal Soc. of Med. London*, t. XXVIII, juin 1935).

JOANNON (PIERRE). — Base de la prophylaxie antimorbilleuse et immunologie (*Thèse*, Paris 1924).

KOHN (J.), KLEIN-SCHWARTZ. — Treatment of preuruptive meastess with convalescent serum (*Journal of American Med. Ass.*, t. III 1938, p. 236).

KOHN (J.) — Sérums hyper immunisés dans le traitement de la coqueluche (*Amer. J. of children diseases* 1947, n° 3, pages 321-333).

LAPIN (J.) et BROUX (U.) — Sérum et prophylaxie de la coqueluche (*Journal of Pediatrie*, St-Louis (U.S.A.), juin 1945).

LEAU (ODETTE). — Les immunisines extraites du sérum d'anciens rougeoleux (*Thèse, Paris* 1941).

LEGRAND (R.) — Prophylaxie des maladies de l'enfance par l'emploi du sérum ou du sang total de convalescents (*Echo Médical du Nord*, 29 septembre 1935).

LEON-BERNARD. — Rapport sur la séroprophylaxie de la rougeole (*Bul. de l'Acad. de Médecine*, 30 décembre 1924, page 1495).

LEORA. — Le sérum de convalescents (*Pediatra*, janvier 1938, n° 7).

LIEGE (R.) — Les sérums de convalescents dans la pratique médicale infantile (*Concours Médical* n° 9, 26 février 1939, pages 561-563).

LOEWENBERG (E.) — Moyens pratiques à réaliser pour le recrutement des donneurs de sérum de convalescents et la constitution de stocks de sérum (*Journal de Médecine de Paris*, n° 43, 28 octobre 1937).

LOEWENBERG (E.) — L'activité annuelle du centre de sérum de convalescent de Strasbourg (rougeole, scarlatine, poliomyélite) (*L'Europe Médicale*, fév. 1937).

LOEWENBERG (M. E.) — Préparation de sérum de convalescent (*Bul. de l'Acad. de Médicine* n° 24 à 28, juillet 1940).

LOEWENBERG (M. E.) — Préparation de sérum de convalescent (*Strasbourg Médical* n° 3, 25 octobre 1945).

LUCAS (R. S.) — Convalescent sérum in prevention and treatment of commun contagious diseases in childhood (*New-Orleans M. et Surgeon Journal*, décembre 1939, pages 289-295).

MERIEUX (CHARLES). — Sur l'utilisation, après guerre, des centres créés dans certains abattoirs pour la préparation du sérum de convalescent (*Bul. Académie Vétérinaire de France* n° 11, novembre 1944).

MERIEUX (C.) et GUITON (M.) — Contribution à l'étude de la séroprophylaxie de la coqueluche (*Semaine des Hôpitaux de Paris,* 14 mars 1946).

MOLINERY. — Un centre de transfusion et de récolte de sérums de convalescents (*Médecine internationale* n° 131, mai-juin 1939).

MUDD (S.). — Preservation and concentration of human serum for clinical use (*J. A. M. Ass.,* 19 septembre 1936, page 958).

NICOLE (Charles) et CONSEIL. — Pouvoir préventif du sérum d'un malade convalescent de rougeole (*Bul. Société Médicale des Hôpitaux*, t. XLII, 12 avril 1918).

PAULI (P.) — Sulla sieroterapia della poliomyelite anteriore acuta inffettiva (*Publicato per cura delle Instituto Seroterapico Milanese,* t. XIII, 1934).

PIECHAUD et BENTEGEAT. — Les sérums de convalescents (*Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest* n° 22-23-24, août 1936).

STILLMUNKES (A.). — Les sérums de convalescents (1 volume de 171 pages chez Doin, éditeur, 1937).

TALHIMER (W.) — Préparation et emploi des sérums de convalescents de rougeole et de scarlatine et de sérum humain normal concentré (*Le nourrisson* n° 3, mai 1941).

TUMPEER et RUBENS. — Inquiry into reagins in convalescent serum indicating its inhibiting effects (*J. Allergy II,* mai 1940, pages 333-348).

WOLFE (S. G.) — Convalescent sérum in prophylaxis and treatment of communicable diseases (*J. Arkansas - M - Soc.*, août 1940, pages 57-62).

IMPRIMERIE TOULOUSAINE
(R. LION)
2, rue Romiguières — TOULOUSE

A. a, 43 Dép. lég. 1er trim. 50